

(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

(12) **Offenlegungsschrift**

(11) **DE 3443985 A1**

(51) Int. Cl. 4:

**A 61 K 33/30**

A 61 K 31/315

A 61 K 31/19

(21) Aktenzeichen: P 34 43 985.4  
(22) Anmeldetag: 1. 12. 84  
(23) Offenlegungstag: 5. 6. 86

Begründeneigentum

(71) Anmelder:

Robugen GmbH Pharmazeutische Fabrik, 7300  
Esslingen, DE

(72) Erfinder:

Mauz, Ernst, 7300 Esslingen, DE

(54) Arzneimittelzubereitungen gegen mykotische und bakterielle Infektionen mit einem Gehalt an Wirkstoffen,  
welche Zink in ionisierter Form freisetzen

Gegenstand der Erfindung sind neue antibakteriell und antimykotisch wirksame, topisch anwendbare Arzneimittelzubereitungen, welche bei guter Wirksamkeit keine Nebenwirkungen haben, keine resistenten Keime bilden, gut verträglich und trotzdem preisgünstig herstellbar sind. Das wirksame Prinzip sind Zinkationen, welche am Wirkungsort aus den in der Arzneimittelzubereitung enthaltenen löslichen Zinksalzen, wie z. B. Zinksulfat, Zinkglukonat, Zinkacetat, Zinkchlorid u. a., kontinuierlich freigesetzt werden. Die Mittel dienen zur topischen Anwendung an der Haut und den Schleimhäuten und werden in Form von Gelen, Salben, Sprays, Emulsionen, Lösungen und Pasten eingesetzt.

**DE 3443985 A1**

**DE 3443985 A1**

Patentansprüche

5

1. Arzneimittelzubereitungen gegen mykotische und bakterielle Infektionen, dadurch gekennzeichnet,  
daß sie als Wirkstoffe Zinkverbindungen enthalten.
- 10  
2. Arzneimittelzubereitungen nach Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Zinkverbindungen  
das Zink in ionisierter Form am Wirkungsort freisetzen.
- 15  
20  
3. Arzneimittelzubereitungen, in welchen als Zinkverbindungen nach Anspruch 2 bevorzugt Zinksulfat und Zinkglukonat in einem Konzentrationsbereich von 0,05 % bis 5 % enthalten sind, vorzugsweise jedoch 0,5 - 2 %.
- 25  
30  
4. Arzneimittelzubereitungen nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von Salben, Cremen, Gelen, Emulsionen, Puder, Lösungen, Sprays und Salbenstiften lokal an der Haut und an den Schleimhäuten appliziert werden können.
- 35  
5. Arzneimittelzubereitungen gemäß Anträgen 1 bis 4, welche erhalten werden durch die erfindungsgemäß Kombination der Wirkstoffe mit pharmazeutisch üblichen verträglichen Hilfs-, Zusatz- und/oder Trägerstoffen.

3443985

- 2 -  
ROBUGEN GMBH  
Pharmazeutische Fabrik  
5 Postfach 266  
7300 Esslingen

10

Arzneimittelzubereitungen gegen mykotische und  
bakterielle Infektionen mit einem Gehalt an Wirk-  
stoffen, welche Zink in ionisierter Form frei-  
15 setzen.

5 Arzneimittelzubereitungen gegen mykotische und bakterielle Infektionen mit einem Gehalt an Wirkstoffen, welche Zink in ionisierter Form freisetzen

---

10 Die vorliegende Erfindung betrifft neue Arzneimittelzubereitungen zur Behandlung von mykotischen und bakteriellen Infektionen. Die darin enthaltenen Wirkstoffe setzen Zinkionen bei lokaler Anwendung an der Haut und an den Schleimhäuten gezielt frei.

15 Die neuen Mittel sollen dort zur Anwendung kommen, wo herkömmliche antimykotische und antibakterielle Arzneimittel versagen, z.B. durch Resistenzentwicklung der Mikroorganismen, oder wo eine Applikation der Mittel nicht angezeigt ist wegen zu starker Nebenwirkungen oder wegen Überempfindlicher Reaktionen der Patienten.

20 Es ist bekannt, daß die meisten antimykotisch und antibakteriell wirksamen Mittel teilweise schon nach kurzer Zeit ihre Wirkung verlieren, weil die Mikroorganismen Abwehrreaktionen gegen diese Mittel entwickeln können. 25 Wirkstoffe, welche nicht inaktiviert werden, sind häufig nur bedingt anwendbar, da sie bei einer wirksamen Dosierung gegen die Mikroorganismen bereits toxische oder allergische Reaktionen im Patienten auslösen. Bei einer längeren Behandlungsdauer muß sogar mit einer 30 chronischen Vergiftung und mit irreversiblen Schäden gerechnet werden.

- 2 -

- 4.

Weiterhin ist bekannt, daß bei der Behandlung von  
5 Bakterieninfektionen die Bakterien beseitigt werden,  
gleichzeitig sich jedoch eine meist nur schwer heil-  
bare Pilzinfektion ausbreiten kann. Außerdem treten  
seit einiger Zeit Pilzinfektionen immer häufiger auf,  
während bakterielle Infektionen durch die modernen An-  
10 tibiotika, wenn auch mit gewissen Einschränkungen, an  
Gefährlichkeit einiges verloren haben.

Bei Erkrankungen der Haut und der Schleimhäute, wel-  
che häufig auch von Infektionen begleitet sind, werden  
15 schon seit erdenklicher Zeit mit Erfolg Zinkverbindun-  
gen zur Heilung verwendet. Besonders bewährt hat sich  
Zinkoxid in Salben, Cremes, Suspensionen u.a. pharma-  
zeutischen Zubereitungen. Eine ausgeprägte antibakte-  
rielle und antimykotische Wirkung von Zinkoxid wurde  
20 jedoch nie festgestellt. Der Grund dafür liegt in der  
geringen Löslichkeit des Zinkoxids in den Arzneimit-  
telzubereitungen, bzw. in physiologischen Flüssigkei-  
ten, wie z.B. Wundsekret.

25 Der Erfindung lag nun die Aufgabe zugrunde, pharmazeu-  
tische Zubereitungen zu entwickeln, welche lösliche  
Zinkverbindungen enthalten, aus welcher Zinkionen in  
ausreichender Konzentration bei lokaler Anwendung am  
Wirkungsort freigesetzt werden. Die Zinkionen frei-  
30 setzenden Verbindungen sollten auf ihre antibakteriel-  
len und ganz besonders auf ihre antimykotischen Eigen-  
schaften untersucht werden. Durch die besondere Art  
der pharmazeutischen Zubereitung sollten die Verbin-  
dungen am Wirkungsort eine möglichst starke Wirkung  
35 auf Bakterien und besonders auf Pilze ausüben, eine  
Resistenzentwicklung ausschließen, möglichst keine Ne-  
benwirkungen haben und gut verträglich sein.

Überraschenderweise wurde nun festgestellt, daß zur  
5 Lösung der gestellten Aufgabe sich ganz besonders gut  
Zinksalze eignen wie z.B. Zinksulfat, Zinkacetat, Zink-  
glukonat, Zinkchlorid und andere lösliche Zinkverbin-  
dungen. Von den erwähnten Verbindungen haben sich ganz  
10 besonders Zinksulfat und Zinkglukonat als vorteilhaft  
erwiesen. Sie haben eine antivirale Wirkung  
(DE-05 27 15 711 und DE-05 34 31 727), eine antibakte-  
rielle und antimykotische Wirkung wurde bisher jedoch  
noch nicht beschrieben. Umso überraschender war die  
15 Entdeckung, daß Zinkverbindungen stark antibakteriell  
und besonders stark antimykotisch wirken.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzusammensetzungen,  
welche Zinksalze als aktiven Wirkstoff enthalten, kön-  
nen in Form von Pulver, Puder, Suspensionen, Lösungen,  
20 Emulsionen, Sprays oder auch als Salben, Gele, Salben-  
stifte und Pasten konfektioniert und in dieser Form  
lokal an der Haut und den Schleimhäuten angewandt wer-  
den.

25 Diese Arzneimittelzubereitungen lassen sich in pharma-  
zeutisch üblicher Weise durch Kombination des aktiven  
Wirkstoffes mit pharmazeutisch verträglichen Zusatz-  
stoffen formulieren. Solche Zusatzstoffe können wäss-  
rige oder nicht-wässrige Lösungsmittel, Trägerstoffe,  
30 Suspensions-, Dispersions- und Benetzungsmittel und  
dergleichen dem Fachmann bekannte Exzipientien sein.  
Die Arzneimittelformulierungen können auch beliebige  
geeignete Additive, gewünschten- oder erforderlichen-  
falls Farbstoffe, Parfums oder dergleichen Beigaben  
35 enthalten.

5 Eine besonders geeignete Arzneimittelzusammensetzung, sowohl für die Konfektionierung und Haltbarkeit, als auch für die Anwendung und Wirkung, erhält man durch eine Formulierung aus Zinksulfat und einem Methylhydroxyethyl-cellulose-Gel (Tylose MH 4000 p, Firma Hoechst). Diese eine Zusammensetzung soll jedoch den  
10 Umfang der Erfindung in keiner Weise beschränken. Außer Zinksulfat können auch andere Zinksalze, wie z.B. Zinkchlorid, Zinkacetat und Zinkglukonat verwendet werden. Die Wirkstoffe können nicht nur in einem Gel, sondern auch in Salben, Cremes, Emulsionen, Lösungen, Pasten, Puder, Salbenstiften und Suspensionen  
15 zusammen mit pharmazeutisch üblichen und geeigneten Zusatz- und Trägerstoffen lokal an der Haut und an den Schleimhäuten angewandt werden.

20 Wie mikrobiologische Untersuchungen gezeigt haben, wirken die Zinksalze bereits in einer Konzentration von 0,05 % deutlich hemmend auf Pilze und Bakterien, ab einer Konzentration von 0,5 % an aufwärts deutlich abtötend auf Mikroorganismen, besonders auch auf Dermatophyten. Versuche am Menschen ergaben, daß die Zinksalze in der erfundungsgemäßen Arzneimittelzusammensetzung an empfindlichen Schleimhäuten bis zu einer Konzentration von 2 %, an der Haut bis zu 5 % reizlos und ohne Nebenwirkungen gut vertragen werden.

25  
30 Zur Ermittlung des Wirkungsspektrums und der minimalen Hemmkonzentrationen wurden Plättentests und Untersuchungen in flüssigen Nährmedien mit verschiedenen Bakterien und Pilzen, besonders auch Dermatophyten durchgeführt.  
35

7.

In einem Plattentest wurden 2 %ige Zinksalzlösungen  
5 an folgenden Mikroorganismen geprüft:

	<u>Bakterien:</u>	<u>Pilze (Dermatophyten):</u>
	Escherichia coli	Candida albicans
10	Staphylococcus aureus	Candida tropicalis
	Bacillus subtilis	Microsporum gypseum
		Scopulariopsis brevicalis
		Rhodotorula

Die Lösungen zeigten bei Bakterien und Pilzen eine  
15 hervorragende Hemmwirkung.

In einer weiteren Testreihe wurden Zinksalzlösungen  
unterschiedlicher Konzentration bis herab auf 0,05%ig  
an folgenden Mikroorganismen geprüft:

20	Aspergillus niger
	Candida tropicalis
	Zygorrhynchos moelleri
	Penicillium chrysogenum
25	Schizophyllum commune
	Neurospora crassa
	Saccharomyces cerevisiae

Bei einer Konzentration von 0,05 % war eine beginnende  
30 Hemmung deutlich erkennbar, bei 0,5 % zeigte sich eine  
starke Hemmung, und bei noch höheren Konzentrationen  
erfolgte eine Abtötung der Pilze.

Die mit den erfindungsgemäßen Arzneimittelzusammen-  
35 setzungen erzielten Vorteile bestehen insbesondere  
darin, daß aufgrund der besonderen Zusammensetzung der  
Mittel die zum Teil starke Ätzwirkung einiger Zinksal-

ze so weit abgeschwächt und gemildert wird, daß am  
5 Wirkungsort für eine biozide Wirkung eine genügend hohe Zinkionenkonzentration vorliegt, jedoch keine ätzende Wirkung mehr feststellbar ist. Die für die biozide Wirkung eigentlich verantwortlichen Zinkionen werden aus der Arzneimittelzusammensetzung kontinuierlich abgegeben, sodaß eine lokale Überkonzentration 10 und damit Ätzwirkung vermieden wird.

Da die erfindungsgemäßen Arzneimittel sowohl gegen Bakterien als auch gegen Pilze wirksam sind, wird eine einseitige Verschiebung des biologischen Gleichgewichts zwischen Bakterien und Pilzen zugunsten der Pilze verhindert. Dies ist ein weiterer großer Vorteil der Erfindung gegenüber herkömmlichen antibiotisch wirksamen Mitteln, welche zwar die Bakterien abtöten, die Pilze jedoch nicht angreifen. Soweit ist 20 die Aufgabenstellung in hervorragender Weise gelöst worden.

Die neuen Arzneimittelzusammensetzungen zeigen eine 25 gute Wirkung gegen Pilze und Bakterien, eine Resistenzbildung ist ausgeschlossen, Nebenwirkungen sind nicht bekannt. Die Mittel werden gut vertragen und sind in der Herstellung sehr preisgünstig, da anstatt teurer Antibiotika die billigen Zinksalze verwendet werden können.

In den folgenden Beispielen sind mit Zinksulfat verschiedene Arzneimittelzusammensetzungen demonstriert. Dadurch soll jedoch der Umfang der Erfindung in keiner 35 Weise beschränkt werden, da an Stelle von Zinksulfat auch andere Zinksalze genauso verwendet werden können.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

- 8 -

-g.

Beispiel 1:

5

<u>Gel:</u>	ZnSO <sub>4</sub> · 7H <sub>2</sub> O	1,0 g
	Carboxymethylcellulose	2,5 g
	Benzalkoniumchlorid	0,01 g
	gereinigtes Wasser	96,49 g

10

Beispiel 2:

15

<u>Lösung:</u>	ZnSO <sub>4</sub> · 7H <sub>2</sub> O	1,0 g
	Benzalkoniumchlorid	0,01 g
	Gereinigtes Wasser	98,99 g

Beispiel 3:

20

<u>Creme:</u>	Zinksulfat · 7H <sub>2</sub> O	1,0 g
	Polyäthylenglykol 400	60,0 g
	Polyäthylenglykol 4000	39,0 g

Beispiel 4:

25

<u>Salbe:</u>	Zinksulfat · 7H <sub>2</sub> O	1,0 g
	Vasel. alb.	99,0 g

Beispiel 5:

30

<u>Spray:</u>	Zinksulfat · 7H <sub>2</sub> O	2,0 g
	Edetinsäure,	
	Dinatriumsalz · 2H <sub>2</sub> O	0,01 g
	Wasser	97,8 g

35



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**